FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N° 420

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Cécile ALBOU

née le 6 mai 1928 à Alger (Algérie)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ABAISSEMENT DES FACTEURS DU COMPLEXE PROTHROMBINIQUE DANS LES SUITES DES INTERVENTIONS CARDIAQUES SOUS CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE.

(à propos de 63 cas)

Président : Monsieur Charles DUBOST, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Cécile ALBOU
née le 6 mai 1928 à Alger (Algérie)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ABAISSEMENT DES FACTEURS DU COMPLEXE PROTHROMBINIQUE DANS LES SUITES DES INTERVENTIONS CARDIAQUES SOUS CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE.

(à propos de 63 cas)

Président : Monsieur Charles DUBOST, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Therapeutique	LAMOTTE (M.)
Therapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bacteriologie	BARBIER (P.)
Biochimie medicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie medicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . .	GOUYSOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale . . .	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie . . . . . MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . . SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)
Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents.

A mon Frère.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544319_0018

A Monsieur le Professeur DUBOST

Professeur de Clinique Chirurgicale Cardio-vasculaire

Chevalier de la Légion d'Honneur.

qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse.

En témoignage de notre très respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur B. JAULMES

Directeur de la Banque du sang de l'Hôpital Broussais.

En témoignage de gratitude pour l'enseignement qu'il nous a donné dans son service et la bienveillante sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

A Mademoiselle le Docteur E. TERRIER

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a conseillé avec bienveillance et sollicitude. Qu'elle en soit remerciée.

A nos premiers maîtres de la Faculté d'ALGER

Monsieur le Professeur A. PORTIER

Monsieur le Professeur F. DESTAING

Pour leur exemple.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude et respectueuse affection.

INTRODUCTION

Les anomalies de la coagulation sanguine, en rapport avec les interventions cardiaques sous circulation Extra-Corporelle (C. E. C.) ont été constatées depuis 1956.

Plusieurs auteurs ont publié l'observation de l'abaissement du taux de Prothrombine globale (temps de Quick) et des taux de Prothrombine vraie (facteur II), de Proaccélérine (facteur V), de Proconvertine (facteur VII) et de facteur Stuart (facteur X) constituant le complexe prothrombinique, au décours ou dans la période proche qui suit une intervention chirurgicale sous C. E. C.

L'objet de notre travail porte sur l'étude de l'abaissement du taux de Prothrombine globale au dessous de 30 % de l'activité normale, tel qu'il a été constaté fréquemment à l'arrêt de la C. E. C. au cours d'interventions à coeur ouvert, dix minutes après neutralisation de l'héparine par le sulfate de protamine. Cette anomalie, associée à d'autres troubles de l'hémostase, explique en partie le saignement dans les suites immédiates. Sa correction en est facile par l'emploi de la fraction coagulante P. P. S. B.

Le mécanisme étiopathogénique de cette coagulopathie est difficile à mettre en évidence. Il semble que les cas de cardiopathies congénitales voient une incidence accrue de l'altération du complexe prothrombinique. Nous avons aussi constaté qu'un "déficit pré existant", lié à un traitement anticoagulant ou à l'existence d'un "foie cardiaque", était souvent associé à la coagulopathie.

Dans une première partie, nous étudierons successivement :

- le matériel et les méthodes d'étude,
- les résultats en comparant les taux pré-et post-opératoires.

Dans une deuxième partie, nous étudierons les circonstances de survenue et le contexte clinique.

Enfin nous concluerons en essayant d'établir des corrélations entre cette altération de l'hémostase et les données relatives à la clinique d'une part, à l'intervention d'autre part.

oOo

RAPPEL DES ETUDES ANTERIEURES

Plusieurs auteurs ont publié l'observation de l'abaissement du complexe prothrombinique au cours ou dans la période proche qui suit les interventions chirurgicales majeures.

- en 1956 Cliffton (8) publie 55 cas avec altération nette des facteurs V et VII notamment en cas de fibrinolyse.
- en 1957 Zucker (38), sur 78 opérés, constate l'abaissement des facteurs II, VII et V, notamment dans les hémorragies post opératoires (15 cas), les taux des facteurs II et VII revenant lentement à la normale.
- en 1959 Gollub (18) publie 8 cas d'opérations à Coeur ouvert avec diathèse hémorragique pour 6 d'entre eux :
  dus à une thrombocytopénie - 2 cas
  Hypoprothrombinémie - 1 cas
  Fibrinolyse - 2 cas
  Coagulation intravasculaire - 1 cas.
- en 1960 Rothnie (30) constate une diminution de l'activité des facteurs de coagulation après perfusion (8 cas).
- en 1960 Fantl et Ward (13) étudient 50 cas d'intervention à Coeur ouvert. En post-opératoire, dans 10 cas, le taux de prothrombine est très allongé par chute du facteur II aux environs de 50 % de l'activité normale. Après neutralisation de l'héparine par la protamine, ces auteurs constatent une réduction de la concentration des différents facteurs.

- en 1961, Nielsen (26) présente 8 cas de C. E. C. Il note une altération du facteur V, mais existant déjà avant perfusion.

- en 1961, De Vries (10) étudie 21 cas de cardiopathies congénitales opérés sous C. E. C. : en pré opératoire, l'altération des facteurs V et X provoque un léger allongement du temps de Quick; après perfusion, abaissement des facteurs V, VII et X ainsi qu'une fibrinolyse sont constatés.

- en 1962, Gans et coll (16) donnent une explication de l'hypercoagulabilité du sang au cours des C. E. C. des interventions cardiaques, par une consommation des facteurs de coagulation (contacts avec les surfaces étrangères de la pompe) et par une activité fibrinolytique (destruction cellulaire), véritable cercle vicieux de la coagulation intravasculaire.

- en 1962, Kendall (23) constate une altération du taux de prothrombine par affection hépatique, en pré opératoire, puis une baisse des facteurs V, VII et X en post opératoire sans relation avec les hémorragies.

- en 1963, Phillips (27) note, dans les suites de C. E. C., un abaissement du taux de prothrombine et du facteur V.

- en 1964, Smith et coll (34) présentent 327 cas de C. E. C. et analysent 21 cas ayant présenté des hémorragies, en fonction du diagnostic (8 Fallot), de l'âge (1° adultes, 2° enfants), de la durée de la C. E. C. (au dela de 90' les hémorragies augmentent légèrement) et de la dilution du sang par le L. M. D. (1)
(les pertes augmentent légèrement, mais il y a moins de grandes hémorragies).

- en 1964, Blombeck (3) étudie les facteurs prothrombiniques :

. en pré opératoire, abaissement du facteur V (4 cas)

(1) - L. M. D. : "Low Molecular Dextran". Egic.

. lors de la thoracotomie, avant perfusion, le facteur V tombe à 60 % et 35 % de l'activité normale.
après perfusion le facteur V est à 42 %
. en post opératoire les facteurs V et VII se normalisent à la 1ère heure ou à la 3ème heure ou au plus tard à la 5ème heure.

Conjointement à ces études cliniques, signalons le fait que des études expérimentales de la coagulation sanguine, en rapport avec la C. E. C., ont été menées chez le chien. Elles ont montré un abaissement des facteurs prothrombiniques sous hypothermie ou immédiatement après arrêt de la C. E. C. C'est surtout pendant la perfusion que l'on observe une baisse progressive des facteurs V et VII (Holemans en 1960 - 20 -) ou un abaissement du temps de Quick, quinze minutes, après des interventions importantes des injections de L. M. D. (Garzon. 1964 - 17 -). Chaque fois qu'un déficit apparaît, le mécanisme invoqué est celui d'une coagulation intravasculaire.

L'importance de ces études, prouvent l'intérêt d'une surveillance du temps de Quick et des facteurs prothrombiniques au cours des C. E. C. On note actuellement un renouveau d'intérêt de la mesure du temps de Quick depuis qu'il est possible de disposer de la fraction coagulante P. P. S. B., fabriquée par le C. N. T. S. (1), apportant sous forme lyophilisée et concentrée la prothrombine, la proconvertine le facteur Stuart ou X, et le facteur antihémophilique B, diminuant ainsi considérablement le risque hémorragique per-opératoire.

oOo

(1) - Centre National de Transfusion Sanguine.

RAPPEL DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA COAGULATION

Le temps de Quick mesure la thrombino-formation exogène. On sait que la thromboplastine active, résultat de la première phase de la coagulation, requiert deux modes de formation :

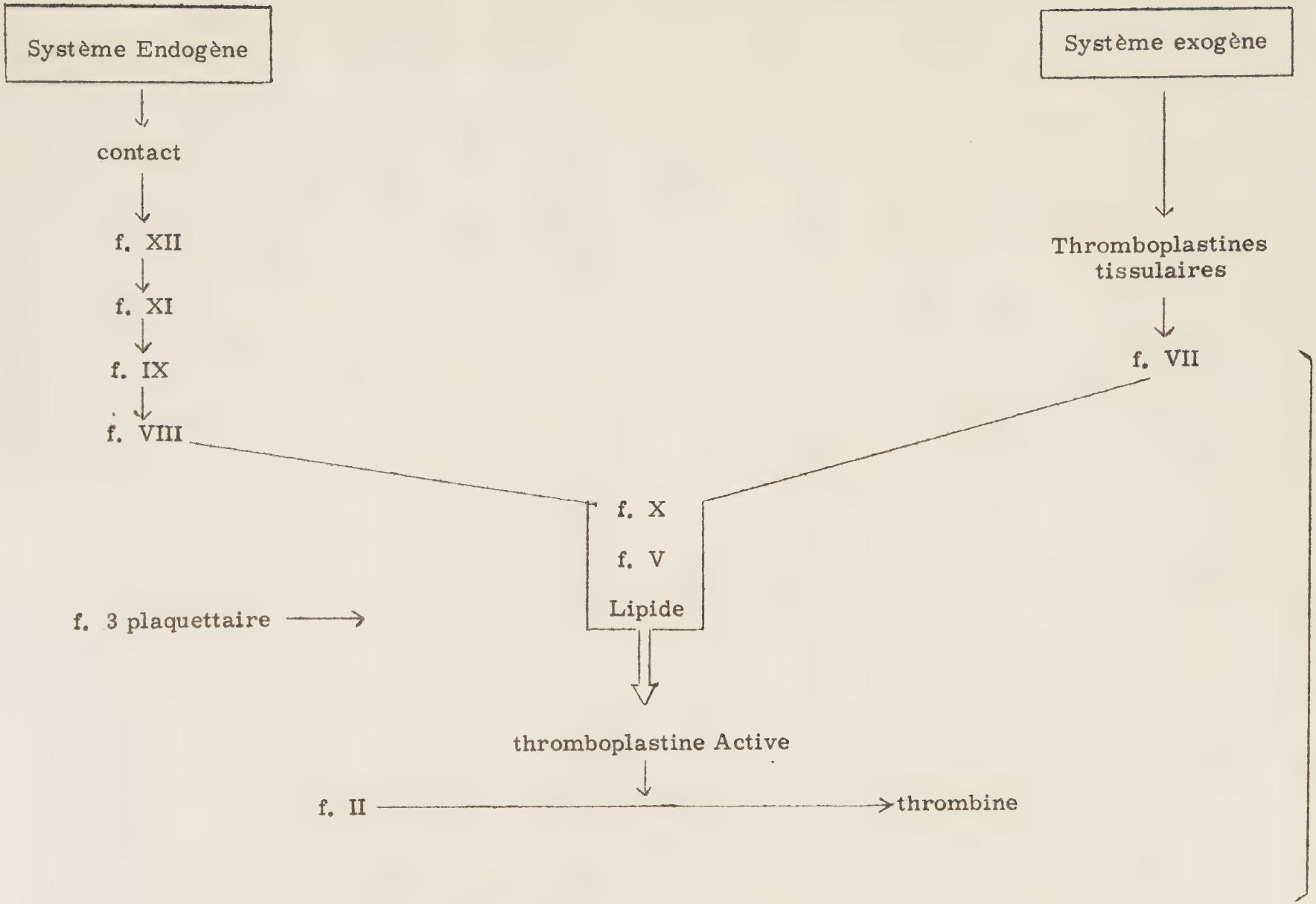
- l'un endogène, à partir des protéines du sang circulant.
- l'autre exogène, mettant en jeu les thromboplastines tissulaires.

La deuxième phase de la coagulation ou thrombino-formation n'est autre que la transformation de la Prothrombine ou facteur II en Thrombine, à partir de la thromboplastine Active.

Accélèrent cette transformation :

le facteur V : Proaccélérine
le facteur X ou facteur Stuart
le facteur VII ou Proconvertine, par une série de réactions enzymatiques en chaîne.

a - Le temps de Quick explore l'activité globale en facteurs II, V, VII, et X. (fig. 1). Le temps se trouve allongé en cas d'abaissement d'un ou plusieurs facteurs prothrombiniques; également dans le cas de l'administration d'antivitamine K, (AVK) s'opposant à la synthèse des facteurs II, VII, et X au niveau du foie; enfin dans la cas d'une affection du parenchyme hépatique lui même.


Système Endogène
Système exogène
contact
f. XII
f. XI
f. IX
f. VIII
Thromboplastines tissulaires
f. VII
f. X
f. V
Lipide
f. 3 plaquettaire
thromboplastine Active
f. II
thrombine
Temps de Quick

b - Un déficit en facteur II influence la quantité de thrombine formée. Mais il faut une très faible quantité de thrombine pour que le caillot se forme dans des temps normaux. Il s'en suit que le facteur II est celui dont la concentration retentit le plus faiblement sur le temps de Quick, et un déficit isolé en facteur II n'entrainera qu'un allongement modéré du temps de Quick, et pratiquement pas de perturbation des autres tests de coagulation.

c - Un déficit en facteur V entraine un allongement important du temps de Quick et retentit sur les autres tests de coagulation globale. Le temps de saignement est parfois allongé par diminution du facteur V dans l'atmosphère péri-plaquettaire, entraînant un trouble d'activation de la thromboplastine.

d - Un déficit en facteur VII retentit sur le temps de Quick mais non sur les autres tests de coagulation.

e - Un déficit en facteur X retentit à la fois sur le temps de Quick et les autres tests de coagulation.

Ces deux derniers facteurs représentent le complexe VII + X du fait de la similitude biochimique de ces facteurs sériques, également stables, également adsorbables, et retenus par les filtres d'amiante.

Nous savons que tous les facteurs du complexe prothrombinique sont synthétisés au niveau du foie, hormis la proaccélérine. Leur formation est sous la dépendance de la vitamine K, et inhibée par les anticoagulants type antivitamine K. (A.V.K.)

En 1964, Anderson et Barnhart (1) utilisant les anticorps fluorescents et des méthodes de fractionnement cellulaire, ont permis de préciser la synthèse de la prothrombine au niveau du microsome et de situer le lieu de sa mise en réserve dans la fraction soluble de la cellule.

Nous pouvons donc considérer que l'origine d'un déficit acquis du complexe prothrombinique tient essentiellement, outre un processus de protéolyse ou l'existence d'un anticoagulant de type antithrombine - anti-thromboplastine, à un trouble de synthèse dû :

- soit à une carence en vitamine K :

  . carence d'apport
  . carence d'absorption
  . antivitamine K
  . déficience en apoenzyme

- soit à une déficience du parenchyme hépatique

- soit à une combinaison des deux.

Dans notre étude nombre de malades présentaient un foie cardiaque résultat d'une poussée aiguë d'I. V. D. ou un foie cardiaque chronique avec hépatomégalie ancienne.

Lorsque l'hépatomégalie devient permanente, ce qui se produit pour plus de la moitié de nos cas, on voit apparaître la "cirrhose cardiaque" où la fonction hépatique est perturbée, notamment la prothrombinémie qui se trouve notablement abaissée.

L'aspect anatomo-pathologique du foie cardiaque, aspect en cocarde du "lobule interverti" rend compte de la dégénérescence d'une partie du parenchyme hépatique.

oOo

PREMIERE PARTIE

MATERIEL ET METHODES D'ETUDE

Notre étude a porté sur 63 cas chez lesquels le taux de Prothrombine globale a été trouvé abaissé au dessous de 30 % de l'activité normale, au cours d'une surveillance spéciale du complexe prothrombinique chez 230 malades opérés sous C. E. C., sur une période de 6 mois environ.

Les malades ont été répartis en deux séries suivant le type d'appareillage ayant assuré la C. E. C.

Deux types d'appareils ont été employés :

- un oxygénateur de volume réduit, en feuilles plastiques, de type Rygg, dans 27 cas, constituant "la série Rygg".

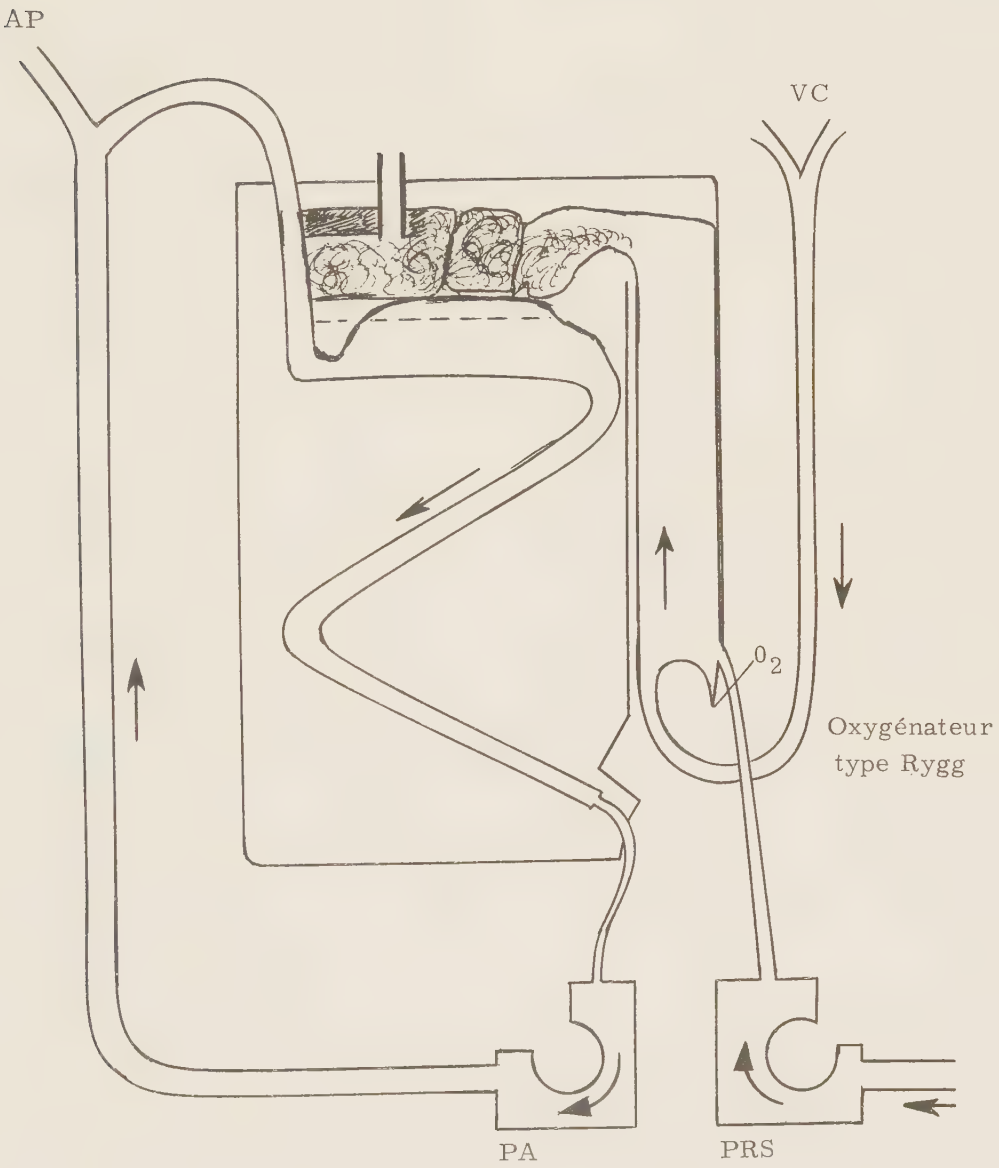
Cette pompe comprenant un oxygénateur sous forme d'un sac en doubles feuilles plastiques selon le modèle de Zuhdi et Cooley.
Il comprend 3 parties :

1 - une colonne verticale d'oxygénation. Le sang veineux parcourt cette colonne, entrainé par l'oxygène.

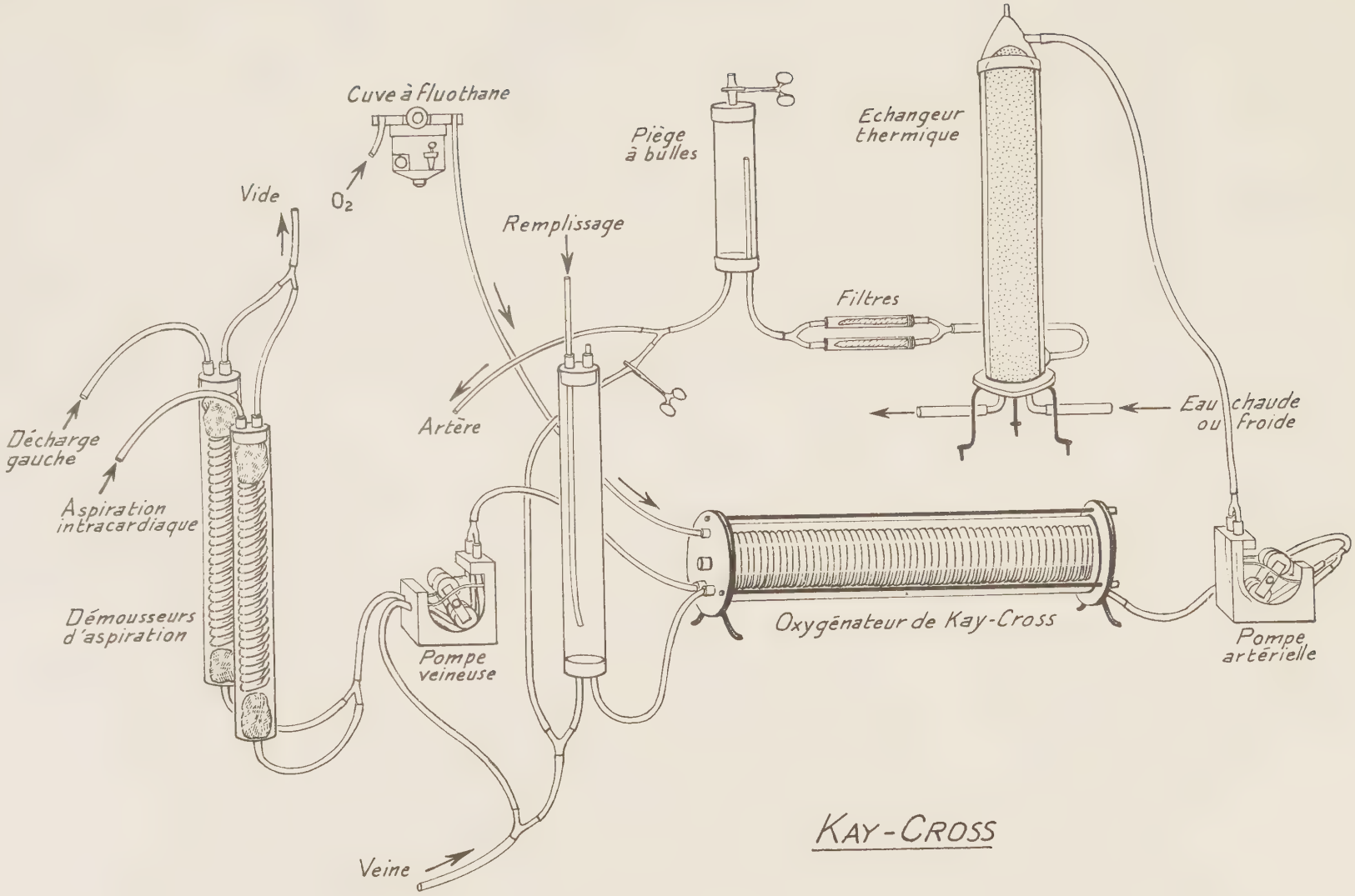
2 - une colonne horizontale servant à débuller le sang au contact d'éponges métalliques siliconées.

3 - une colonne brisée descendante enfin, réservoir de sang oxygéné

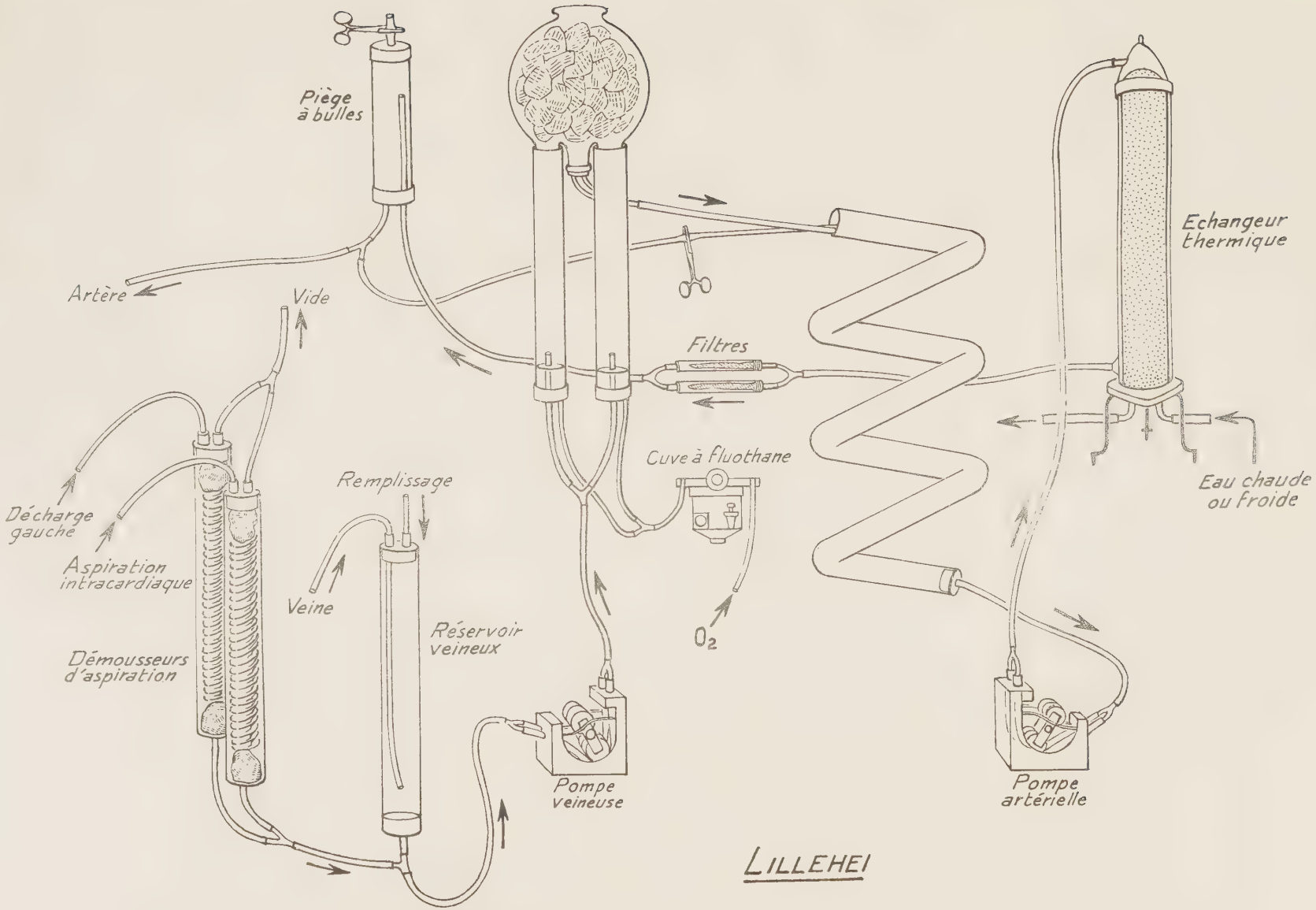
Les dessins des appareils Kay-Cross et Lillehei nous ont été aimablement prêtés par le Docteur Besse (Thèse Paris 1965) *



* Contribution à l'étude de l'hémodilution au cours des C. E. C. à propos de 350 interventions de Chirurgie à coeur ouvert réalisées pendant l'année 1962-1963.


Cuve à fluothane
O_2
Vide
Remplissage
Piège à bulles
Echangeur thermique
Filtres
Eau chaude ou froide
Artère
Décharge gauche
Aspiration intracardiaque
Démousseurs d'aspiration
Pompe veineuse
Oxygénateur de Kay-Cross
Pompe artérielle
Veine

KAY-CROSS


Piège à bulles
Artère
Vide
Filtres
Echangeur thermique
Cuve à fluothane
Eau chaude ou froide
Décharge gauche
Aspiration intracardiaque
Remplissage
Veine
Réservoir veineux
O_2
Démousseurs d'aspiration
Pompe veineuse
Pompe artérielle
LILLEHEI

4 - Un oxygénateur de grand format
type Lillehei dans 17 cas ou
type Kay-Cross dans 19 cas.

Ces 36 cas constituant "la série sang" en raison du remplissage presque exclusivement au sang.

Ces oxygénateurs sont conçus de façon à ce que le retour veineux se fasse par gravité, ou accéléré par une pompe "veineuse". Le sang est repris par la pompe artérielle et passe par un échangeur thermique.

En effet, le remplissage a été effectué de la façon suivante :

A - Pour les Ryggs, avec du sang frais hépatiné, prélevé aussitôt avant l'intervention dans des flacons siliconés de 500 ml, contenant 20 mg d'héparine en solution dans 30 ml de sérum salé à 9 gr. pour mille.

Cette quantité d'héparine a été choisie dans le but de s'opposer à l'agglutination des plaquettes : leur lyse entraîne une hypercoagulabilité qui peut être responsable d'un processus fibrinolytique.
Il convient de souligner les avantages du sang hépariné, dont la dilution est minime, qui conserve son calcium non déionisé et qui peut être neutralisé à volonté.

Toutefois certains facteurs sont rapidement altérés, les facteurs labiles (facteurs anti hémophilique A), facteur V qui nous intéresse ici, les plaquettes, ainsi que les anti plasmines.

Le nombre des flacons de sang hépariné a été en moyenne de 1 à 2 flacons, (sauf 2 cas où le remplissage a été assuré par 6 flacons et 1 cas par 4 flacons de sang hépariné).

En outre le remplissage du Rygg était complété par du sérum glucosé isotonique : 250 ml ou 500 ml selon le poids du malade. Au sérum glucosé du remplissage a été adjoint une solution de Dextran de faible poids moléculaire.
"Low Molecular Dextran" (L. M. D.)(1)

(1) - Rheomacrodex (Egic).

La dose employée n'a jamais dépassé 20 ml par Kg de poids corporel du malade. Selon les cas il a été employé de 500 à 1.500ml.

Le L.M.D. permet de réduire les quantités de sang nécessaires, d'abaisser l'hématocrite, et s'oppose en phénomène de "sludging" ou agglutination intracapillaire.

Les faibles quantités de sang ainsi nécessaires et l'élimination rapide du glucose représentent les avantages de cette méthode, qui a été employée pour des C.E.C. d'une durée allant de 15 à 60' et dépassant rarement 90'.

Enfin exceptionnellement il a été nécessaire d'ajouter au remplissage qui vient d'être décrit, un ou plusieurs flacons de sang prélevé sur citrate (sang A.C.D.) soit frais, où le facteur labile V garde un taux voisin de la normale, soit conservé depuis 2 à 4 jours.

B - En ce qui concerne les appareils type Lillehei ou Kay-Cross, le remplissage était assuré par du sang frais hépariné à raison de 7 à 8 flacons en moyenne, avec adjonction de L.M.D.

oOo

Au laboratoire, les dosages ont été effectués à la fin de la C. E. C., 10' après neutralisation de l'héparine circulante par une injection de sulfate de protamine dont la dose était, pour chaque cas, proportionnelle à la dose totale d'héparine reçue soit : une dose et demi cette dose d'héparine.

Le temps de Quick ou Taux de Prothrombine globale a été testé à l'aide d'une thromboplastine lyophilisée, calcique, de cerveau de lapin, prête à l'emploi, sans incubation spéciale, par simple addition d'eau distillée[(1)]. Conservée à + 4° cette thromboplastine est indéfiniment stable.

Nous avons dilué chaque flacon de "Simplastine" (50 doses) avec 10 ml d'eau distillée. La suspension obtenue, mise dans un tube à hémolyse, est placée au bain-marie à 37° pendant 3 à 5 minutes pour équilibrer la température.

Les temps de Quick, obtenus par la coagulation de 0,1 ml de plasma par 0,2 ml de thromboplastine calcique, ont été effectués suivant un mode opératoire constant.

Des plasmas témoins, prélevés chaque jour et présentant un temps de Quick de 12 secondes ont été choisis comme référence d'activité de 100 %.

Les Facteurs du complexe Prothrombinique ont été mesurés à l'aide d'hémo-reactifs lyophilisés et conditionnés sous azote.[(1)] Ces réactifs sont stables s'ils sont conservés à + 4°, et prêts à l'emploi par addition d'eau distillée.

Sous leur forme liquide, les réactifs ont été utilisés dans les quelques heures qui suivaient leur dilution et n'ont jamais été réutilisés les jours suivants, si le contenu du flacon n'était pas épuisé.

(1) - Hémo-Reactifs Stago.

Le principe du dosage analytique d'un facteur plasmatique consiste à mesurer l'activité d'un système où tous les facteurs sont constants, apportés par l'hémo Réactif, à l'exception de celui que l'on désire mesurer, apporté par le plasma à doser, dilué au 1/10.

- Dosage du facteur II, par adjonction au plasma de 0,1 ml de réactif "facteur V + facteur VII + X".
- Dosage du facteur V par adjonction au plasma, de 0,1 ml de réactif "facteur II + facteur VII + X. "
- Dosage du facteur VII + X par adjonction au plasma, de 0,1 ml de réactif "facteur II + facteur V".

C'est un "pool" de plasmas (deux plasmas au minimum) qui a servi de témoin chaque jour pour l'établissement de la courbe d'étalonnage de l'activité de chacun des facteurs.

Cette courbe quotidienne était réalisée à partir de deux points :

- l'un représentant le temps - 100 % d'activité obtenu sur le plasma témoin dilué au 1/10 dans une solution tampon (1).

Ce temps est de l'ordre de 22 à 25 secondes pour le dosage des facteurs II et VII + X; de l'ordre de 19 à 22 secondes pour le dosage du facteur V.

- l'autre représentant le temps - 50 % d'activité, obtenu sur le plasma témoin dilué au 1/20 dans la solution tampon.

Ce temps est de l'ordre de 27 à 30 secondes pour le dosage des facteurs II et VII + X; de l'ordre de 24 à 27 secondes pour le dosage du facteur V.

En préopératoire, les dosages ont été effectués 2 à 4 jours avant l'intervention. Pour les sujets aux antivitamines K, le traitement anticoagulant a été arrêté systématiquement 3 jours avant l'intervention et les dosages effectués le matin de l'intervention, avant héparinisation.

(1) - Solution tampon de Michaelis.

Chaque dosage a été éffectué en double.
Le même mode opératoire a été respecté pour le dosage des facteurs des plasmas malades. Les plasmas contenant encore une trace d'héparine, sélectionnés d'après les autres tests de coagulation, ont été rejetés.

Pour chaque malade, ces dosages ont été effectués pendant les 24 premières heures qui ont suivi l'intervention chez des sujets ne recevant pas d'héparine. En effet une activité antithrombine du plasma entrainant un allongement du temps de Quick peut être considéré comme une cause d'erreur non liée à un déficit.

Il a été parfois nécessaire de pousser la surveillance de l'hémostase au delà de 24 heures.

oOo

RESULTATS

Nous avons établi les moyennes des taux de prothrombine globale et des facteurs prothrombiniques.

- en pré opératoire
- puis en post opératoire.

I - En pré opératoire :

- Les temps de Quick ont été mesurés dans tous les cas.

Série Rygg (27 cas) moyenne des temps de Quick : 68 %
Série Sang (36 cas) moyenne des temps de Quick : 65 %

- Les facteurs ont été dosés :

. dans la série Rygg seulement dans 8 cas.

Moyenne du facteur	II	64 %
" " "	V	65 %
" " "	VII + X	60 %

. dans la série "Sang" les facteurs ont été dosés seulement dans 32 cas.

Moyenne du facteur	II	69 %
" " "	V	64 %
" " "	VII + X	50 %

Dans la majorité des cas, en pré opératoire, les malades présentaient des taux d'une valeur au moins égale à 50 %. Les cas de déficit inférieur à 30 % sont assez limités. On y retrouve l'influence du diagnostic : le Fallot ou une I. C. sévère donnant des déficits graves. Les C. I. A. ou C. I. V. des déficits plus modérés.

Taux inférieur à 30 %.

Taux de Prothrombine globale - 10 cas dont 9 étaient aux antivitamines K.

parmi lesquels :

3 R. M.
1 I. A.
1 I. M.
1 C. I. A. + R. V. P. A. (1)
et 1 I. A. sans anticoagulant.

Taux de facteur II - 1 cas inférieur à 5 % (R. M.)
Taux de facteur V - 1 cas inférieur à 20 % (Fallot)
Taux de facteur VII + X - 6 cas inférieurs à 30 % dont

5 avec hépatomégalie et
3 avec A. V. K. associés
1 Fallot.

2 cas sont à citer en particulier

Nom	Age	Dg	A. V. K.	Foie	T. Quick	II	V	VII + X
HEN	43	RM	Pindione	F. Cardiaque	18	5	55	15
ESR	17	Fallot	0	0	40	45	20	24

(1) - R. V. P. A. : Retour veineux Pulmonaire anormal.

II - En post-opératoire :

Les temps de Quick et facteurs ont été dosés 10' 90' 3h. et 24 h. après la C. E. C.

Les moyennes générales nous offrent les résultats suivants :

- Le facteur II affecte un déficit<30 % dans 11 % des cas
- Le facteur V " " " " " 48 % des cas
- Le facteur VII + X " " " " " 25,5 % des cas.

En analysant les différents temps les résultats sont les suivants :

Les déficits < 30 % portent :

. 10' après la C. E. C.

sur le facteur II	dans 8 % des cas
sur le facteur V	dans 38% des cas
sur le facteur VII + X	dans 32 % des cas

. 3 h. après la C. E. C.

sur le facteur II	dans 10 % des cas
sur le facteur V	dans 38 % des cas
sur le facteur VII + X	dans 25 % des cas

. Plus tard jusqu'à la 48e heure :

sur le facteur II	dans 16 % des cas
sur le facteur V	dans 68 % des cas
sur le facteur VII + X	dans 16 % des cas

Il est à noter toutefois que le facteur II n'a jamais été trouvé à 20%, que le facteur V a été trouvé < 20 % dans 5 cas, que le facteur VII + X a été trouvé < 20 % dans 3 cas.

Il s'avère que c'est principalement le facteur V qui se trouve le plus souvent altéré, puis le facteur VII enfin le facteur II. C'est après la 20e heure

que les différences sont les plus sensibles, le facteur II atteignant presque sa valeur normale (60 %) le facteur V restant stationnaire, le facteur VII + X paraissant baisser puis remonter après 48 h.

III - Evolution des facteur chez les malades traités par P. P. S. B.

13 opérés ont reçu la fraction coagulante PPSB

(Prothrombine, Proconvertine, Stuart, Facteur antihémophilique B)

à la dose de 2 à 6 flacons ainsi répartis :

5 malades ont reçu 2 et 3 flacons
7 " " " 4 flacons
1 " " " 6 flacons

ce qui correspond à la dose d'environ 500 à 1. 500 ml de plasma frais.

L'administration du P. P. S. B. a tenu compte des signes hémorragiques. La quantité administrée est fonction du poids des malades et de l'importance des déficits en facteur prothrombinique.

L'effet biologique est confirmé par l'amélioration clinique souvent spectaculaire : arrêt de l'hémorragie.

L'évolution des taux est significative lorsque l'on compare les moyennes avant et après administration de P. P. S. B.

Moyennes	T. Quick	Facteur II	Facteur V	Facteur VII et X
avant PPSB	28 %	40 %	29 %	26 %
après PPSB	50 %	60 %	32 %	52 %

Le facteur V n'étant pas contenu dans la fraction P. P. S. B., reste à peu près identique à lui-même. Chaque fois que son déficit était cause d'hémorragie (taux < 20 % : 5 cas) le traitement a du comporter sang frais, associé à Iniprol ou Fibrinogène en cas de Fibrinolyse.

oOo

DEUXIEME PARTIE

CIRCONSTANCES DE SURVENUE ET CONTEXTE CLINIQUE

Dans ce chapitre, nous essayons de dégager des corrélations entre l'abaissement des facteurs prothrombiniques et un certain nombre de circonstances d'apparition probables. Nous étudions successivement le sexe, l'âge, le diagnostic, le bilan pré opératoire des malades, quelques données de l'intervention, notamment la température et la durée, enfin le contexte biologique de l'hémostase c'est à dire les autres perturbations de la coagulation apparue en même temps que celle qui retient notre attention. Nous maintenons la répartition des malades en deux séries : Série Rygg comportant les 27 cas de cardiopathies congénitales et Série Sang comportant les 36 cas de cardiopathies valvulaires acquises.

I - SEXE :

Les 63 cas se répartissent en 34 de sexe masculin (14 pour la série Rygg, 20 pour la série Sang) et 29 de sexe féminin (13 pour la série Rygg, 16 pour la série Sang).

	Série Rygg	Série Sang	Total
Sexe Masculin	14	20	34
Sexe Féminin	13	16	29

II - AGE :

Dans la série Rygg, comportant des interventions de durée relativement courte, sur des cardiopathies congénitales, il s'agit pour plus de la moitié des cas (18 sur 27) de sujets jeunes de moins de 20 ans.

Dans la série Sang se répartissent, de façon à peu près équivalente, des sujets jeunes et des sujets de 30 à 40 ans. Cette série comporte des C. E. C. plus longues pour des interventions sur cardiopathies valvulaires pour la plupart.

Pour l'ensemble des 2 séries on dénombre environ autant de sujets de moins de 20 ans (23 cas) que de sujets entre 20 et 40 ans (22 cas) les autres atteignant et dépassant 50 ans.

	Série Rygg	Série Sang	Total
Sujets jusqu'à 20 ans	18	15	23
de 21 à 30 ans	2	8	10
de 31 à 40 ans	3	9	12
de 41 à 50 ans	2	8	10
Sujets âgés 50 ans	2	6	8

III - DIAGNOSTIC :

Au point de vue diagnostic, les 63 cas étudiés ont été répartis en 2 groupes selon le type de cardiopathie opérée.

36 cardiopathies valvulaires acquises :

dont 18 portant sur la valvule mitrale
16 " sur l'appareil aortique
1 " sur l'artère pulmonaire
1 " sur la valvule tricuspide.

27 de nos malades étaient porteurs d'une cardiopathie congénitale : 23 avaient moins de 20 ans.

Il s'est agi de 5 cas de C. I. A.
5 cas de C. I. V.
5 cas de trilogie de Fallot

Le reste se répartissant en malformations plus ou moins complexes associant C. I. A. , C. I. V. , C. A et sténose pulmonaire, enfin 1 cas d'agénésie tricuspidienne.

Cette répartition en deux groupes de diagnostics se justifie par 3 ordres de données :

1 - L'âge des malades, moins élevé en cas de cardiopathie congénitale.

2 - le remplissage du circuit E. C. , comportant du sérum glucosé dans une majorité des cas de cardiopathies congénitales (Rygg)

3 - enfin la durée de la C. E. C. en général plus courte pour les C. E. C. au Rygg.

Nous avons établi, pour ces deux groupes de cardiopathies, les moyennes des pourcentages d'activité du prothrombine globale (T. Quick) et de chacun des facteurs, dans les dix premières minutes suivant la protaminisation.

Dans les cardiopathies valvulaires, nous avons obtenu en moyenne,

pour la Prothrombine globale : 25 %
pour le facteur II : 40 %
pour le facteur V : 32 %
pour le facteur VII + X : 30 %

Dans les cas de cardiopathies congénitales, nous avons obtenu en moyenne,

pour la Prothrombine globale : 26 %
pour le facteur II : 31 %
pour le facteur V : 24 %
pour le facteur VII + X : 32 %

Diagnostic	Série Rygg	Série Sang	TOTAL
R A	2	4	6
I A		7	7
R M	4	7	11
R M + C A		4	4
I A + I M		3	3
St. Pulm.		1	1
I T		1	1
I M		3	3
Moyenne des			
Taux Prothrombine	21 %	27 %	25 %
Facteur II			40 %
Facteur V			32 %
Facteur VII + X			30 %
36 cas de cardiopathies valvulaires			

Diagnostic	Série Rygg	Série Sang	TOTAL
C I A	4	1	5
C I V	3	2	5
C I A + C I V	1	1	2
C I A + S P	1	1	2
C I A + R V P A	1		1
S P	1	1	2
C A + R M	1		1
C A + S P	1		1
Fallot	1		1
Ag. Tric.	1		1
M A C.		2	2
Moyenne des			
Taux Prothrombine	26%	26 %	26 %
Facteur II			31 %
Facteur V			24 %
Facteur VII + X			32 %
27 cas de cardiopathies congénitales.			

Figure II

Nous sommes amenés à établir un rapport entre le diagnostic et le pourcentage d'activité des facteurs puisqu'il s'avère que l'abaissement du II et du V est plus marqué dans les cas de cardiopathies congénitales (fig. II).

Rappelons que Raby rapporte 16 cas ou le taux de prothrombine est inférieur à 80 %, en pré opératoire, par diminution des facteurs V et VII + X sur un total de 71 cas (voir biblio -28-) de cardiopathies congénitales.

Von Kaulla rapporte des taux de prothrombine entre 15 % et 70 % pour les C I A et C I V; des taux d'une valeur de 10 % et moins pour les Fallots et autres cardiopathies congénitales cyanogènes (ref. 36 biblio.)

Enfin Favre Gilly dans 30 cas de " maladie bleue" (14) et Benthaus Von. J dans 58 cas, sont amenés aux mêmes conclusions (2).

IV- LE CONTEXTE CLINIQUE PRE-OPERATOIRE :

Outre le diagnostic nous nous sommes attachés à rechercher chez nos malades des antécédents ayant pu, par rapport à l'intervention, déterminer un "déficit pré existant" en facteur prothrombinique.

Ce sont les malades qui ont été traités aux anticoagulants et ceux présentant un foie cardiaque.

1 - Les malades ayant subi un traitement aux antivitamines K sont au nombre de 24.

5 cas pour la série Rygg
19 cas pour la série Sang

Dans 18 cas l'anticoagulant était désigné. Il s'agissait soit de l'éthyl. dicoumarol, dérivé de la 4 hydroxy-coumarine[1] (4 cas) soit du Phénindione [2] dérivé de l'indane 1 - 3 dione (14 cas).

Le traitement a toujours été de longue durée , au minimum 2 ans.

(1) - Tromexane

(2) - Pindione.

Parmi ces 24 malades, signalons que 17 présentaient une hépatomégalie. Les dosages effectués en pré opératoire ont montré un taux de prothrombine globale inférieur à 30 % de l'activité normale dans 9 cas, un taux à 40 % dans 5 cas, pendant les 3 à 5 jours qui précédaient l'intervention.

Outre la prothrombine globale, c'est le taux de facteur VII + X qui s'est montré le plus abaissé chez ces malades. Retenons un cas où ce taux atteint 15 %.

2 - Pour l'étude du groupe de malades présentant une atteinte hépatique, nous nous sommes heurtés à un écueil : les observations ne font pas état des bilans hépatiques pré opératoires. Le plupart de nos cas ont échappé à ces investigations. Nous nous sommes donc bornés à noter les éléments cliniques, témoins d'un foie cardiaque :

- hépatomégalie
- ou hépatalgie d'effort,

sans qu'une notion biologique ne vienne étayer nos dires. Cependant, l'étude fonctionnelle du "foie cardiaque" révèle souvent des signes de déficit, comme il a été dit plus haut.

Notre étude à révélé :

30 cas d'hépatomégalie sur 63 cardiopathies et
33 cas de foie normal.

Il s'agit :

a - dans la série Série Rygg, de 9 cas

3 R M (avec traitement anticoagulant)
dont . 1 cas avec notion d'éthylisme
. 1 cas avec antécédent de syphilis 26 ans auparavant.

3 C I A
dont . I cas avec antécédents d'hépatite infectieuse

1 C I V

1 trilogie de fallot avec antécédents d'hépatite virale

1 Agénésie tricuspidienne.

4 d'entre ces malades ont présenté des saignements dans les suites opératoires.

b - Dans la Série Sang, de 21 cas

5 R M (avec traitement anticoagulant)

4 I M (3 aux anticoagulants)

dont . 1 cas d'antécédents d'ictère toxique

. 1 cas d'hépatomégalie atteignant 14 cm

5 I A (3 aux anticoagulants)

dont . 1 cas avec notion d'éthylisme

2 I A + I M (1 avec traitement anticoagulant)

1 R A

1 I T (avec traitement anticoagulant)

1 C I A

1 C I V avec temps de saignement allongé en pré opératoire.

1 M M présentant un subictère depuis 3 ans.

8 d'entre ces malades ont présenté des saignements ou des troubles de la crase sanguine dans les suites opératoires

2 d'entre eux ont présenté un ictère dans les suites.

Au total 30 malades soit près de 50 % des cas étudiés présentaient une atteinte hépatique et 17 d'entre eux recevaient un traitement anticoagulant.

Signalons au passage que parmi les 13 malades dont l'état en post-opératoire a nécessité l'administration de la fraction coagulante PPSB, 9 se retrouvent dans cette rubrique.

V - L'INTERVENTION

Nous avons étudié, en ce qui concerne l'intervention, différentes données pouvant avoir un rapport avec l'abaissement du temps de Quick et des facteurs du complexe prothrombinique, successivement :

- l'hypothermie
- la durée de la C E C
- la nature du sang emplissant le circuit extra corporel compte tenu du type d'appareil.

1 - L'hypothermie :

Toutes ces C E C ont été menées sous normo thermie ou hypothermie modérée. Toutefois pour 6 C E C on a du mener l'hypothermie au dessous de 30°. La température la plus basse étant 18°. Ces 6 C E C correspondent à des interventions longues et difficiles. Nous ne les retiendrons que comme cas extrêmes dans l'ensemble qui nous intéresse : elles se sont accompagnées d'altérations durables du complexe prothrombinique.

SERIE SANG		Devenir du Taux de Prothrombine et des Facteurs jusqu'à la 24e heure.
Nom	Température	
TAH	28° - 31°	T. P. et F. V. restent abaissés T. P. 40 % F. V. 30 %
PEN	26° - 25°	F. V. 20 % 10' après C E C F. VII reste 30% à 24 h
WY	18° -	T. P. = 30 %
SERIE RYGG		
Nom	Température	
LIN	19°	T. P. reste 25 %
LAM	24°5 - 29°5	} Effondrement du Fact. V et fibrinolyse.
DER	21° au cours C E C	

2 - La durée

Quelque soit le type d'appareillage, au delà de 90', durée limite choisie arbitrairement, se situent les pourcentages les plus bas des taux de prothrombine.

La différence est significative en ce qui concerne les Rygg.

Type de C E C	Rygg		K. C. ou Lillehei	
Durée	⩽90'	> 90'	⩽90'	>90'
Nombre de cas dont la durée est connue	18	4	14	21
T. P. globale (moyenne)	26 %	17 %	27 %	26 %

Quant aux facteurs prothrombiniques, c'est le Fact V qui est altéré dans les C E C longues. Le taux moyen du facteur V pour les Rygg dépassant 90' et de 13,5 % 10' après C E C.

Si l'on considère l'évolution dans le temps, trois heures après l'intervention, pour l'ensemble des 25 C E C dépassant 90' nous avons trouvé une activité de prothrombine globale abaissée en moyenne

pour le temps de Quick à 40 %
pour le Facteur II à 22 %
pour le Facteur V à 24 %
pour le Facteur VII à 24 %

Pour les C E C inférieures à 90' :

pour le temps de Quick à 60 %
pour le Facteur II à 46 %
pour le Facteur V à 40 %
pour le Facteur VII à 45 %

13 de ces cas correspondent à des interventions difficiles. Ce sont :

Rygg :

3 cas où le contexte hémodynamique a provoqué 1 fibrinolyse avec 2 cas d'altération grave du facteur V (hémostase difficile et réintervention).

Sang :

4 défibrillations difficiles

2 réinterventions

Les taux après 24 heures restaient aux environs de 25 %. Il va sans dire que les incidents per opératoires s'inscrivent dans le cadre de cas graves où les difficultés chirurgicales procèdent de faits cliniques perturbés.

3 - Nature du remplissage de la pompe

L'adjonction de "Rhéomacrodex" à la dose de 20 mg/Kg ne semble pas avoir eu d'influence sur les taux prothrombiniques.

Cette faible hémodilution est sans rapport avec l'abaissement des taux de prothrombine globale et des facteurs.

Par contre, nous nous sommes attachés à relever les cas de la série Rygg ayant nécessité, l'adjonction de sang conservé au cours de la C E C. On dénombre ainsi 7 cas significatifs dont les altérations du Taux de prothrombine et des facteurs sont constants.

L'abaissement du facteur V labile est systématique et parfois grave, l'abaissement du facteur II est imputable à des raisons différentes.

(voir tableau page suivante)

VI - LE CONTEXTE BIOLOGIQUE DE L'HEMOSTASE

Parmi les facteurs prothrombiniques, le facteur V sensible à l'action de la plasmine, a accusé une altération plus franche dans les cas d'une activité fibrinolytique constatée au cours de la C. E. C.

Nom	Nbre de flacons	Age des flacons	Facteurs dosés jusqu'à la 24e heure (Moyenne)			
			T. P.	II	V	VII + X
PRO	3	4 jours				26
HUG	3	3 jours	20	39	27	65
LIN	2	3 jours	22	45	28	37,5
PLA	1	3 jours				23
HAM	15	3 jours			12,5	30
DER	10	3 jours	25	30	16	32
LAM	2 3+ 1	3 jours 6 jours	26	62	8	46

La protéolyse peut être ramenée à différents facteurs déclenchants, à savoir, brièvement :

- le diagnostic : fibrinolyse des cardiopathies congénitales surtout cyanogènes.
- les actes de l'intervention favorisant une anoxie tissulaire.
- enfin l'appareillage, une défibrination mécanique avec dépôt de fibrine sur les pièces métalliques dont l'importance est fonction de la durée de la C E C.

Le taux de fibrine ne semble pas en rapport direct avec l'abaissement du complexe prothrombinique, puisqu'il est de 1,80 g %, pour les taux supérieurs à 30 % . L'administration d'acide epsilon amino caproïque est en effet maintenant systématique, et nous nous sommes basés sur le test de lyse des euglobulines (Von Kaulla) pour une évaluation d'un processus fibrinolytique.

L'interprétation du test de Von Kaulla peut être la suivante :

0 - 10' Lyse aiguë

10 - 30' Lyse franche

30 - 60' Lyse subaiguë

60 - 120' Lyse fruste

Le temps de lyse normal étant supérieur ou égal à 3 heures.

- Si l'on examine le devenir du taux des facteurs en post opératoire, 10' après protaminisation, ils atteignent les valeurs suivantes en moyenne :

Nous avons relevé 14 cas :

- 6 dans la Série Sang,
- 8 dans la Série Rygg,

où l'altération du facteur V (taux inférieur à 30 %) s'accompagne d'un test de Von Kaulla pathologique.

Notons que le taux de fibrine est toujours inférieur à 1,50 g %. Nous avons réuni dans le tableau suivant ces 14 cas + 4 cas d'altération du facteur V avec fibrine abaissée.

8 cas affectent en outre une altération du facteur II

7 cas " " " une altération du facteur VII + X

3 heures après C E C le facteur V reste encore abaissé dans 11 cas.

Dans les suites on relève 8 cas où le complexe prothrombinique est abaissé.

Enfin 5 cas ont nécessité l'administration de fraction P P S B.

Quant au diagnostic, on dénombre 2 Fallots

Quant à l'intervention, on retrouve ici 4 cas d'hypothermie avec intervention longue et difficile.

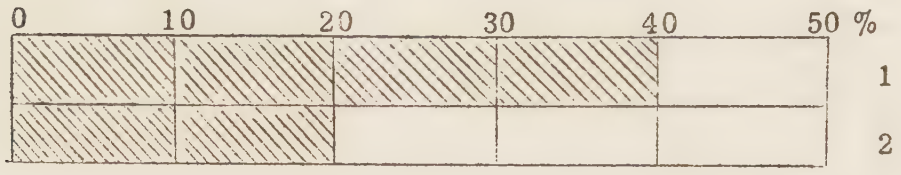
Enfin les 4 cas de la série Rygg dépassant 90' se retrouvent ici encore.

Le traitement de ces malades ultérieurement a été : Acide epsilon amino caproïque de nouveau, et Iniprol.

Nom	Dg	Fibrine	V.K.	10' après C E C				3 H. après C E C				SUITES
				T. P.	II	V	VII + X	T. P.	II	V	VII + X	
SERIE SANG												
MAR		1,5	45'	26	50	25	35					V = 30
FER		1,5		28	30	25	30					V = 30
PEN			22'	30	35	20	27					
SAL			120'	30	25	26	53					
ESR	Fallot	0,80	45'	26	43	23	35					
CAR		1,40	30'	17	55	20	20					PPSB
DEF			85'	26	35	10	35					
SERIE RYGG												
TOU			65'	26	30	20	50					V = 25 VII + X = 18
MAU		0,40	45'	25	23	25	50					
AUG		0,40	10'	17	40	20	70	19	38	25		PPSB T. P.
LIN		0,90	9'	17	50	23	27	25		23		PPSB T. P.
BON		1,10	65'	24	27	22	24	17	30	12	24	T. P. Fact
DON		1,30		30	25							
LED			25'	30		12,5				25		
LAIS		1,10	25'	26		25				30		
SOL	Fallot	1,30		29		25				25		VII
DER			30'	20	20	12,5	20			20		PPSB T. P. V.
LAM		1,10		15	25	10	15			10		PPSB T. P. V.

18 cas d'altération du facteur V accompagnés d'un processus fibrinolytique.

En 1 valeur moyenne du facteur V pour les Von Kaulla normaux : 41 %
en 2 valeurs moyennes du facteur V pour des Von Kaulla pathologiques : 19,5 %



. en ce qui concerne le facteur V, son activité est < 30 %
dans 28 cas en tout et l'on note :

18 fois la notion d'un processus fibrinolytique
6 fois la notion de durée
4 fois il s'agit de cardiopathie congénitale

Ce processus fibrinolytique retentit naturellement sur l'activité des facteurs II et VII + X.

. en ce qui concerne le facteur VII + X, son activité est < 30 % dans 20 cas avec :

6 fois la notion d'une fibrinolyse
2 fois la notion d'une durée > 90'
5 fois la notion de cardiopathie congénitale.

. en ce qui concerne le facteur II, son activité est < 30 % dans 13 cas avec : 10 fois la notion d'une fibrinolyse.

Enfin il nous a paru significatif de réunir en un tableau les 13 cas dont les taux, ainsi qu'un saignement anormal, ont nécessité l'administration de P P S B, et en notant dans le contexte, les cas présentant une hépatomégalie, une tendance fibrinolytique ou ayant subi une intervention longue et difficile.

(voir tableau page suivante)

o0o

Nom	Dg	Traitement	Hémorragie	Contexte		
				Hépatomégalie	Tendance fibrinolytique	Intervention longue
CHA	IA	PPSB x 4	+	+	+	+
KIS	IA + IM	PPSB x 2	+	+	+	
CUR	RA	PPSB	++	+		+
CAR	SP	PPSB x 4	+		+	+
CHAR	RM	PPSB x 2	+	+		+
VOI	IT	PPSB x 2	+	+	+	
LEV	MM	PPSB x 3	+	++		
DUP	CIA CIV	PPSB x 2	+	+	+	+
HUG	RM + CA	PPSB x 4 + Iniprol + Fibri	+	+	+	+
LIN	RM	PPSB x 4	+		+	+
HAM	RM	PPSB x 4	+	+		+
DER	SP + CA	PPSB x 2 + sang frais	+		+	+
LAM	RA	PPSB x 6 + Iniprol	+		+	+

On voit ainsi que les causes multiples et les circonstances de survenue complexes de l'abaissement des facteurs prothrombiniques rendent la prévention de ces déficits particulièrement difficile.

Il subsiste néanmoins que si un saignement anormal imputable à un déficit prothrombinique apparait après la C E C, la prescription de fraction coagulante P P S B tend à ramener une hémostase normale.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Ch. DUBOST

Vu, le Doyen de la Faculté :

G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANDERSON G. F., BARNHART M. I.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med. Mai 1964. 116. n° 1.
Localisation intracellulaire de la prothrombine.

2 - BENTHAUS Von J., LOTZKES H.

Ztschr. Kreislaufforsh. 41. 1952. 380 - 384.
Hypoprothrombinamia bei Herz - Fehlern.

3 - BLOMBECK M. NOREN I., SENNING A.

Acta. Chir. Scand. 127. 1964. 433 - 445.
Coagulation disturbances during Extra Corporeal Circulation and the post opérative period.

4 - BLOOM A. L.

British. Med. Jour. II 1961. 16 - 20
Changes in blood after using an Extra Corporeal Circulation.

5 - BOUVRAIN Y.

Revue du Praticien XIII n° 1. 1963. 37 - 42.
Foie cardiaque.

6 - BRECKENRIDGE and WALKER.

Lancet 1. 1963. 1190.
Blood - loss in open - heart surgery with Low - Molecular Weight dextran.

7 - BREIT R., FAVRE-GILLY J., TISSOT A.

Rev. int. Hepat. 11 1961. 437 - 455.
L'exploration de l'hémostase dans la cirrhose alcoolique.

8 - CLIFFTON E.E., GROSSI C., SIEGEL M.

Surgery. 40. 1956. 37 - 54.
Hémorrhage during and after opération secondary to changes in the clotting mechanism. Physiology and methods of control.

9 - CREVELD Van S.

Ann. Pediatr. 1901. 342 - 352. 1958.
Hemorrhagic diathesis in congenital heart disease.
Influence of opération under hypothermia and of whole blood transfusion.

10 - DE VRIES S.I., CREVELD Van S., GROEN P., MULLER E., WETTER-MARK M.

Thromb. Diath. Haemorr. V. 1961. 426 - 446.
Studies on the coagulation of the blood in patients treated. with Extra Corporeal Circulation.

11 - DYBKJAER E., BERG E., KISSMAYER F., NIELSEN.

Acta. Chir. Scand. 128. 1964. 350 - 361.
Coagulation Studies in E.C.C.

12 - ELIS P.R., KLEINSASSER L.J., SPEER R.J.

Surgery. 41. 1957. 198 - 210.
Changes in coagulation occuring in dogs during hypothermia and cardiac surgery.

13 - FANTL P., WARD H.A.

Thorax. 15. 1960. 292 - 298.
Blood coagulation Problems in open heart surgery.

14 - FAVRE-GILLY J., BRET J., Mme BOREL-MILHET J.

Le sang 22. 1951. 278 - 297.
Un trouble inattendu de la coagulation dans la maladie bleue : l'hypoprothrombinémie.

15 - FOOTE A.V., TREDE M., MALONEY J.V. Jr.

Ann. Chir. Thor. Car. 1. 1962. 657 - 659.
The use of citrate blood as perfusion agent for E.C.C. using deep hypothermia.

16 - GANS H., SIEGAL D.N., LILLEHEI C.W., KRIVIT. W.

Ann. Surg. 156. 1962.
1 - Problems in hemostasis during open heart surgery
2 - On the hypercoagulability of blood during cardiac by. pass.

17 - GARZON A. A., FINCK L. H., SHAFTAN G. W., KARLSON K. E.

Journ. Th. Card. Surg. Dec 64. 48. 873 - 880
Blood-loss associated with L. M. D.

18 - GOLLUB S., ULIN A. W., WINCHELL H. S., EHRLICH E., WEISS W.

Surgery 45. 1959. 204 - 221.
Hemorrhagic diathesis associated with massive transfusion.

19 - HOFFMAN G. C., HEWLETT J. S.

Amer. J. Clin. Path. 1965. 44. 198 - 203.
Exchange transfusion in hereditary factor VII (proconvertin) deficiency with observation the disappearance rate of factor VII.

20 - HOLEMANS R., VERMYLEN C., VERSTRAETE M.

Med. Experim. 2. 1960. 294.
Etudes Expérimentales de quelques problèmes de la coagulation sanguine en rapport avec la circulation extra-corporelle.

21 - JAULMES B., TERRIER E., SPROVIERI L., CARIGNANI G., PRIGENT C., DUBOST Ch.

Proc. 9 th congres. int. Soc. Transf. MEXICO 1964. 118-129.
Problèmes transfusionnels posés par la C E C.
Préparation de sang, contrôle de la coagulation.

22 - JAULMES B., TERRIER E., SPROVIERI L., CLAUVEL M., DUBOST Ch.

Transfusion T. VI. n° 4. 1963.
Activité transfusionnelle liée à la circulation extra-corporelle.

23 - KENDALL A. G., LOWEINSTEIN L.

Canad. Med. Ass. J. 87. 1962. 786 - 790.
Alteration in blood coagulation and hemostasis during E. C. C. Part. I.

24 - KREVANS J. R., DUDLEY P. Jackson, C. LOCKARD Conley, HARTMANN R. C.

Blood. 12. 1957. 834.
The nature of the hemorrhagic disorder accompanying hemolytic transfusion reaction in man.

25 - LAURENT D., SPROVIERI L., PRIGENT C., JAULMES B.,

P. Med. 70. 1962. 371 - 373.
L'edglugate. Mg. Agent de conservation du sang pour les besoins de la C E C. Restriction à apporter à son emploi.

26 - NILSEN N. O.

Acta. Chir. Scand. 122. 1961. 224.
Coagulation problems during cardiopulmonary by - pass.

27 - PHILLIPS L. L., MALM J. R., DETERLING R. A.

Ann of Surg. 157. 1963. 317.
Coagulation defects following extra-corporel circulation.

28 - RABY C.

Hemostase. 2. 1962. 277.
Les troubles de l'hémostase dans les cardiopathies congénitales; leur retentissement sur les pertes sanguines post-opératoires.

29 - RABY C.

Hemostase 2. 1962.
Modification du sang recueilli sur héparine.

30 - ROTHNIE

British J. Surg. 48. 1960. 272 - 281.
Changes in blood coagulation due to perfussion for cardiac surgery.

31 - SAMAMA M., WEISS M., YVER J., MARCHAL G., DUBOST Ch.

Ann. Chir. Th, Car. 1 1962. 633 - 639.
Coagulation et C E C avec hypothermie profonde.

32 - SEVITTS S. and INNES D.

Lancet 1 1964. 124.
Prothrombin time et thrombotest in injured patients on prophylactic anticoagulant therapy.

33 - SOULIER J. P.

Thérapeutique (Sem. Hop. Paris) 38. 1962. Th 13.
Fractions coagulantes contenant des facteurs adsorbables par le phosphate tricalcique.

34 - SMITH, BLANCA, MUAYYARD ALONERI, MELROSE D. G., BENTALL H. H. SALLY ALLWORK.

Lancet II 1964. 273 - 276.
Blood-loss after cardio-pulmonary by-pass.

35 - USZYNSKI L., NALECZYNSKA A., DRIACZKOWSKI I. PALEWSKI S.

Pol. Tyg. Lek. 18. 1963. 1909 - 1912.
Effets du dextran.

36 - VON KAULLA K. N., SWAN H.

Jl Thor. Surg. 36. 1958. 857 - 868.
Clotting deviations in man associated with open heart surgery during hypothermia.

37 - YVER J.

Thèse Paris 1962. Impr. Foulon R.
Surveillance biologique de la coagulation et de la fibrinolyse dans la chirurgie cardiaque avec C E C et hypothermie profonde.

38 - ZUCKER M. B., SIEGAL M., CLIFFTON E. E., BELLVILE J. W., HOWLAND W. S., GROSSI C. E.

Jl. Lab. Med. 50. 1957. 849.
Generalized excessive oozing in patients indergoing major surgery and receiving multiple blood transfusions.

oOo

agemp

EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535:18—93
535:18—62